

10/538126  
CT/JP 03/15767  
Rec'd PCT/PTO 06 JUN 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10.12.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 6月11日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-166082  
[ST. 10/C]: [JP 2003-166082]

出 願 人  
Applicant(s): 日本化薬株式会社

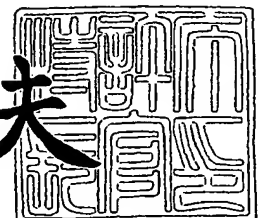
RECEIVED	
06 FEB 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3112637

【書類名】 特許願

【整理番号】 NKM1904

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D237/28

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県吉川市保 1 - 3 1 - 2 - 1 0 5

    【氏名】 佐藤 美孝

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区北袋町 2 - 3 3 6

    【氏名】 佐藤 弘

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県熊谷市石原 2 1 3 8 - 9

    【氏名】 黒岩 俊介

【特許出願人】

    【識別番号】 000004086

    【氏名又は名称】 日本化薬株式会社

    【代表者】 中村 輝夫

    【電話番号】 03-3237-5234

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 010319

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

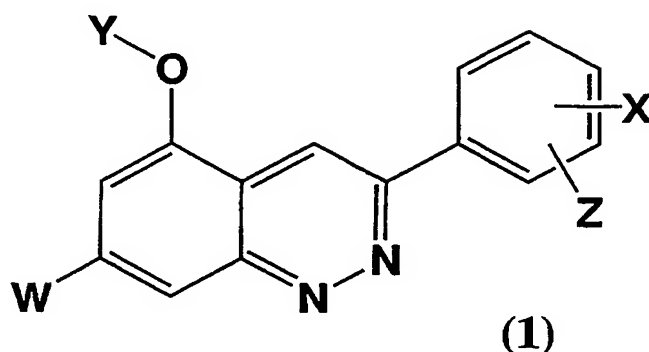
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規シンノリン-5-オール誘導体とその用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



[式中、X、Zはそれぞれ独立して低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、Yはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は水素原子を示し、Wは水酸基、低級アルコキシシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示す] で表されるシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項2】 Xがトリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子であり、Zが水素原子であり、Wが水酸基、低級アルコキシシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基である請求項1記載のシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項3】 Xが3-トリフルオロメチル基、3-ニトロ基、3-シアノ基又は3-ハロゲン原子であり、Wが無置換の低級アルキル基である請求項2記載のシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩。

【請求項4】 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン

ー 5ーオール又はその生理学的に許容される塩。

【請求項 5】請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のシンノリンー 5ーオール誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする細胞増殖阻害剤。

【請求項 6】請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のシンノリンー 5ーオール誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なシンノリンー 5ーオール誘導体又はその生理学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分とする抗腫瘍剤等に関する。

【0002】

【従来の技術】

悪性腫瘍とは正常の生体機構からはずれて生体内で増殖を続け、治療をしなければ宿主の死を招くような細胞群である。悪性腫瘍の治療は、外科的な切除、放射線照射、ホルモン療法又は化学療法が一般的であり、特に悪性固形腫瘍の治療においては手術が第一選択となっている。放射線療法、ホルモン療法及び化学療法は、手術前又は手術後の補助療法、あるいは手術による治療が不可能と判断された悪性固形腫瘍の治療に用いられるのが一般的である。ホルモン療法や化学療法等は、手術で切除する範囲を狭め、又、手術によって切除しきれない腫瘍を縮小・消失させ再発を予防するために使用されている。しかしながら、手術は癌患者に対して肉体的・精神的な苦痛を与え、更に、腫瘍が転移していれば切除は広範囲にわたることとなり手技的にも困難を極めているのが現状である。

【0003】

一方、非特許文献 1 には中枢神経系に作用を持つシンノリン誘導体が、非特許文献 2 にはモノアミノキシダーゼ阻害作用を有するシンノリン誘導体が報告されている。しかしながら、本発明の一般式 (1) で表されるシンノリン誘導体についてはこれら文献には開示が無く、又、シンノリン誘導体が抗癌作用を有することは報告がない。

又、非特許文献 3 にはシンノリン誘導体の合成や反応が記載されているが、5

位に酸素官能基を有するシンノリン誘導体は記載されていない。

【0004】

【非特許文献1】

ラシミ K サー等、中枢神経系に活性な5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシンノリン類、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、アメリカ合衆国、ACS出版、1976年、19巻、508-511頁 (Rashmi K. Shah et al., Central Nervous System Active 5-Oxo-1, 4, 5, 6, 7, 8-Hexahydrocinnolines, Journal of Medicinal Chemistry, 1976, vol. 19, p508-511)

【非特許文献2】

アンジェロ カロッティ等、縮合ピリダジン及びピリミジンによるモノアミンオキシダーゼ阻害：脂溶性の影響と構造活性相関、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、アメリカ合衆国、ACS出版、1998年、41巻、3812-3820頁 (Angelo Carotti et al., Inhibition of Monoamine Oxidase-B by Condensed Pyridazines and Pyrimidines: Effects of Lipophilicity and Structure-Activity Relationships, Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, p3812-3820)

【非特許文献3】

K. ナガラジャン等、4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5 (1H) -シンノリノンの合成と反応、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー、インド、1986年、25B巻、697-708頁 (K. Nagarajan et al., Synthesis & Reactions of 4, 6, 7, 8-Tetrahydro-5 (1H) -cinnolinones, Indian Journal of Chemistry, 1986, vol. 25B, p. 697-708)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上述のように化学療法が悪性固形腫瘍に対して主たる治療方法ではないこと理由は、悪性固形腫瘍に対する広い抗癌スペクトルを持ち、且つ重篤な副作用がない有効な抗腫瘍剤が存在しなかったからである。従って、悪性固形腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す抗腫瘍剤が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

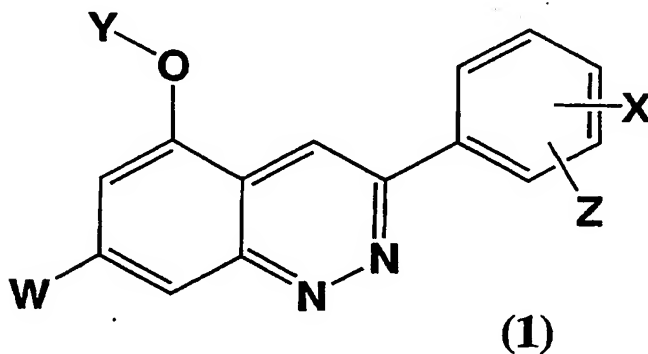
上記課題を解決するために鋭意検討した結果、本発明者等は新規シンノリナー 5-オール誘導体又はその薬学的に許容し得る塩が抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、

1) 下記一般式 (1)

【0007】

【化2】



【0008】

[式中、X、Zはそれぞれ独立して低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、Yはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は水素原子を示し、Wは水酸基、低級アルコキシシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシシル基、低級アル

コキシカルボニル基又は水素原子を示す] で表されるシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩；

【0009】

2) Xがトリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子であり、Zが水素原子であり、Wが水酸基、低級アルコキシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基である上記1) 記載のシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩；

3) Xが3-トリフルオロメチル基、3-ニトロ基、3-シアノ基又は3-ハロゲン原子であり、Wが無置換の低級アルキル基である上記2) 記載のシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩；

【0010】

4) 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン-5-オール又はその生理学的に許容される塩；

5) 上記1) ~ 4) のいずれか1項に記載のシンノリン-5-オール誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする細胞増殖阻害剤；

6) 上記1) ~ 4) のいずれか1項に記載のシンノリン-5-オール誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤；

に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】

本発明は、上記一般式(1) [X, Zはそれぞれ独立して低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、Yはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は水素原子を示し、Wは水酸基、低級アルコキシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示す] で表されるシンノリン-5-オール誘導体又はその生理学的に許容される塩である。

## 【0012】

本発明において低級アルキル基とは、炭素数1～4の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が挙げられる。これらの内好ましい基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基が挙げられる。

## 【0013】

本発明において低級アシル基とは、炭素数1～5の直鎖若しくは分岐鎖のアシル基を示し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられ、これらの内好ましい基としてはアセチル基が挙げられる。

又、低級アシルアミノ基における低級アシル基としては、上記の低級アシル基と同様な基が挙げられ、好ましい基も同様である。

## 【0014】

本発明において低級アルコキシル基とは、炭素数1～4の直鎖若しくは分岐鎖のアルコキシル基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられ、これらの内好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基が挙げられる。

又、低級アルコキシカルボニル基における低級アルコキシ基としては、上記の低級アルコキシ基と同様な基が挙げられ、好ましい基も同様である。

## 【0015】

本発明においてハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは臭素原子又はフッ素原子である。

## 【0016】

X及びZはベンゼン環上に置換しており、その置換位置は特に限定されないが、好ましくは3位モノ置換であり、即ち他方は水素原子であり、好ましい置換基としてはトリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、臭素原子等が挙げられる。

本発明の一般式(1)におけるYとしてのフェニル基で置換されている低級ア



ルキル基としては、具体的には例えばベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基又は3-フェニルプロピル基等が挙げられ、好ましくはベンジル基である。

#### 【0017】

本発明の一般式(1)におけるWとしての水酸基、低級アルコキシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、具体的には例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシ-2-プロピル基、ベンジル基、メトキシメチル基、メチル基、イソプロピル基又はエチル基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシメチル基又はメチル基である。

#### 【0018】

一般式(1)で表される化合物としては例えば、

3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール、  
7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール、  
7-フェニル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール、  
7-(2-メトキシエチル)-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール、  
7-エトキシカルボニル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール、  
3-(3-シアノフェニル)-7-メチルシンノリン-5-オール、  
3-(2-エチルフェニル)-7-メチルシンノリン-5-オール、  
3-(3-エトキシフェニル)-7-メチルシンノリン-5-オール、  
3-(3-アセチルアミノフェニル)-5-アセチルオキシ-7-メチルシンノリン、  
5-メトキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン、  
5-アセチルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シ

シンノリン、

5-ベンジルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン、

5-アセチルオキシ-7-メチル-3-(3-ニトロフェニル) シンノリン、

3-(2-フルオロフェニル)-7-イソプロピル-5-メトキシシンノリン、

3-(3, 5-ビス-トリフルオロメチルフェニル)-7-ヒドロキシメチルシンノリン-5-オール、

7-ベンジル-5-エトキシ-3-(2-メトキシカルボニルフェニル) シンノリン、

3-(3-アセチルアミノフェニル) シンノリン-5-オール、

3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-5-ヒドロキシシンノリン-7-カルボン酸、

3-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-5-ヒドロキシシンノリン-7-カルボン酸等が挙げられ、好ましくは

7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン-5-オール、

5-メトキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン、

5-アセチルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリン、

又は5-ベンジルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) シンノリンである。

#### 【0019】

上記一般式(1)で表される化合物が不斉炭素を有する場合には、それらに関わる全ての異性体及びそれら異性体の混合物も本発明の化合物に含まれる。更に、該化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合は、それらも本発明に含まれる。

#### 【0020】

本発明における生理学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩

、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられる。これらの塩は通常の造塩反応により容易に調製される。

#### 【0021】

又、本発明のシンノリン-5-オール誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする細胞増殖阻害剤若しくは抗腫瘍剤も本発明に含まれる。

本発明の細胞増殖阻害剤若しくは抗腫瘍剤は、シンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を単独、又は賦形剤あるいは担体と混合して、懸濁液、乳剤、注射剤、吸入剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、経口用液剤、座剤、経皮用液剤、経皮用貼付剤、軟膏剤、経粘膜液剤、経粘膜添付剤等の製剤とし、経口的に、又は非経口的に投与される。賦形剤又は担体等の添加剤としては薬剤学的に許容されるものが選ばれ、その種類及び組成は投与経路や投与方法によって決まる。例えば注射剤の場合、一般に食塩、グルコースやマンニトール等の糖類が望ましい。経口剤の場合、でんぷん、乳糖、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム等が望ましい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤、又は乳化剤、緩衝液及びその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

#### 【0022】

製剤中における本化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常、0.1～100重量%、好ましくは1～98重量%である。例えば注射剤の場合には、通常、0.1～30重量%、好ましくは1～10重量%の有効成分を含むようにするのがよい。経口剤の場合には、添加剤とともに錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、ドライシロップ剤等の形態で用いられる。カプセル剤、錠剤、顆粒、散剤は一般に5～100重量%、好ましくは25～98重量%の有効成分を含む。

投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状、治療目的等により決定されるが、通常、非経口投与で0.001～100mg/kg/日であり、経口投与では0.01～500mg/kg/日、好ましくは0.1～100mg/kg/日であり、これを1回/日で、あるいは2～4回/日に分けて投与する。

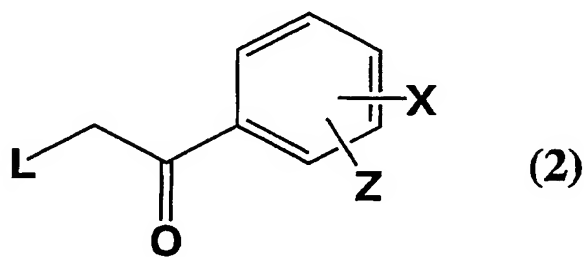
#### 【0023】

本発明に使用されるシンノリン誘導体は、例えば非特許文献3に記載されている方法に準じて合成が可能である。

具体的に説明すると、下記一般式(2)で表される $\alpha$ -ハロゲノ置換アセトフェノン誘導体は東京化成(株)等から購入可能な化合物もあり、又、文献等に公知のアセトフェノン誘導体を、N-ハロゲノスクシンイミド、あるいは臭素、ヨウ素等のハロゲン単体若しくは過臭化臭化ピリジニウムのような塩等のハロゲン化試薬を用いトルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中室温から加熱還流下反応させることで容易にハロゲン化して得ることができる。

【0024】

【化3】



【0025】

[式中、Lはハロゲン原子を示し、X及びZは前記一般式(1)のX及びZと同じ意味を示す。]

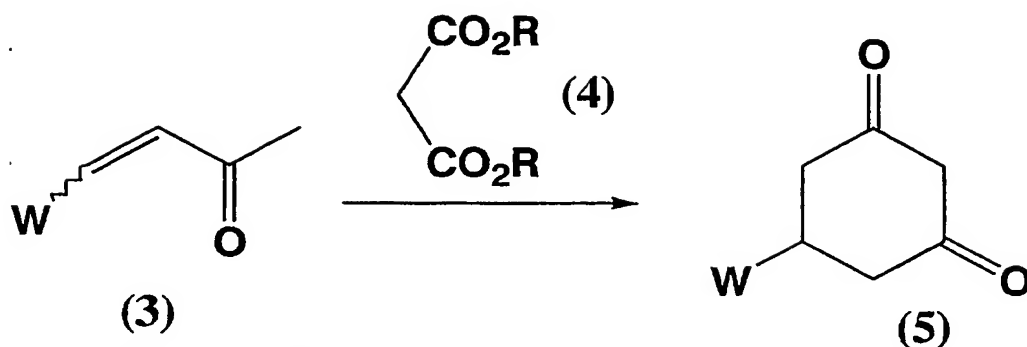
Lであるハロゲン原子とは、前記の本発明におけるハロゲン原子と同じ意味を示し、好ましい基としては塩素原子又は臭素原子が挙げられる。

【0026】

一方、下記一般式(5)で表される1,3-シクロヘキサジオン誘導体も購入可能な化合物もあるが、必要に応じて下記スキームに従い、メチルビニルケトン誘導体(3)とマロン酸エステル誘導体(4)をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の金属アルコキシドあるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物の存在下、水、メタノール、エタノール等の適宜選択される溶媒中室温から加熱還流下反応させることで調製される。

【0027】

## 【化4】



[式中、Rは低級アルキル基を示し、Wは前記一般式(1)のWと同じ意味を示す。]

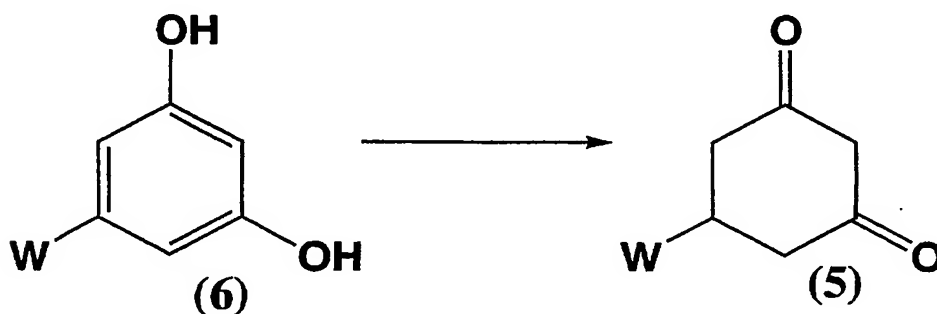
## 【0028】

Rである低級アルキル基とは、前記の本発明における低級アルキル基と同じ意味を示し、好ましい基も同様である。

あるいは下記に示すように、レゾルシノール誘導体(6)をメタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中白金、パラジウム等の触媒存在下水素添加反応に付すことで調製することも可能である。

## 【0029】

## 【化5】



[式中、Wは前記と同じ意味を示す。]

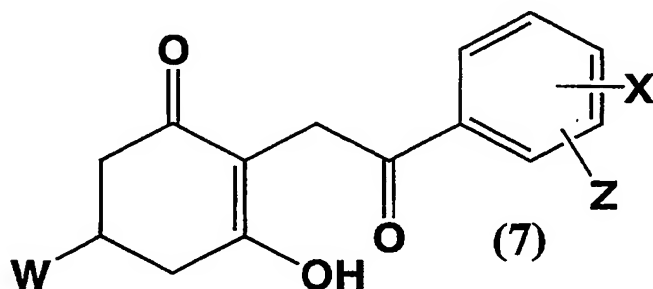
## 【0030】

一般式(5)で表されるシクロヘキサノン誘導体をジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の有機溶媒中水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩

基存在下、上記  $\alpha$ -ハロゲノ置換アセトフェノン誘導体 (2) と室温から加熱還流下反応させることで一般式 (7) で表される化合物へと導くことができる。

【0031】

【化6】



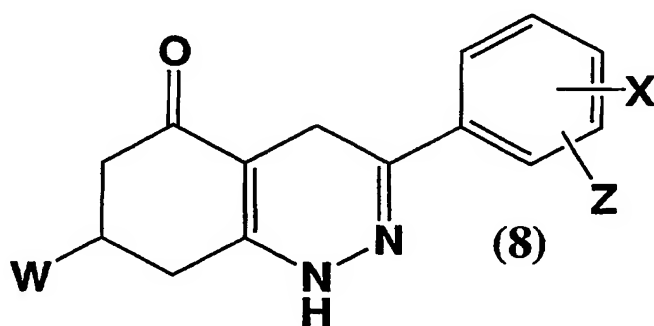
[式中、W、X 及び Z は前記と同じ意味を示す]

【0032】

次に、一般式 (7) で表される化合物をメタノール、エタノール等の有機溶媒中トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、塩酸ヒドラジンと室温から加熱還流下反応させることで一般式 (8) で表される 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-1H-シンノリン-5-オン誘導体を得ることができる。

【0033】

【化7】



[式中、W、X、及び Z は前記と同じ意味を示す。]

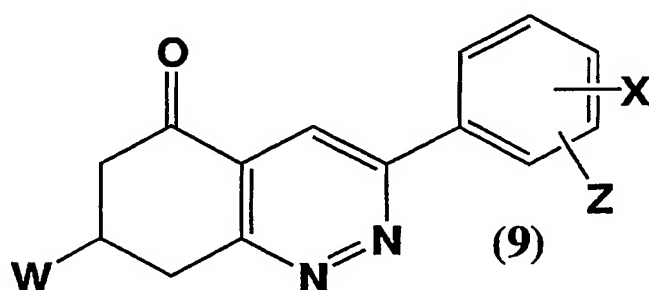
【0034】

更に該化合物を酸化することで、一般式 (9) で表される化合物へと導くことができる。酸化方法は種々知られているが、本化合物群では例えば、ピリジン、ト

リエチルアミン等の塩基性溶媒中加熱還流することによる空気酸化、パラジウム、白金等の金属触媒存在下、メタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン等の有機溶媒中加熱還流することによる酸化、アセトン、メタノール、テトラヒドロフランあるいはそれらの混合溶媒中、硝酸アンモニウムセリウム（IV）、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）あるいはクロラニル等の酸化剤を作用させることで所望の化合物（9）を得ることが可能である。

【0035】

【化8】



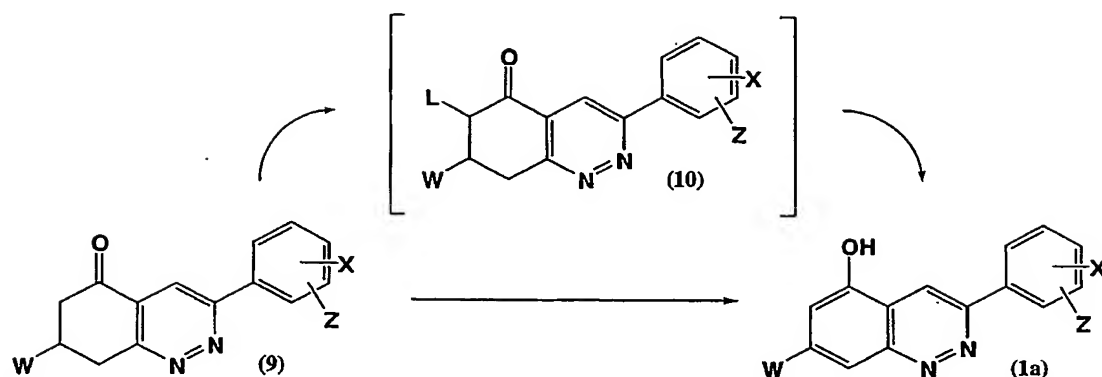
[式中、W, X, 及びZは前記と同じ意味を示す。]

【0036】

一般式（9）で表される化合物を酢酸、N, N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒存在あるいは非存在下、臭化銅（II）、塩化リチウム、又はヨウ素等のハロゲン化剤と室温から加熱還流下反応させることで、一般式（1）のYが水素原子である一般式（1a）で表される化合物を得ることができる。もし必要であれば、ハロゲン化された反応中間体（10）をコリジン、トリエチルアミン又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の塩基を作用させることで（1a）へと導くことも可能である。

【0037】

## 【化 9】



[式中、L、W、X及びZは前記と同じ意味を示す]

## 【0038】

又、上記一般式(8)で表される化合物を例えば上記記載の酸化剤を用いて適当な酸化反応に付すことにより、1ステップあるいは1ポットで上記一般式(1a)で表される化合物を得ることも可能である。

## 【0039】

得られた一般式(1a)で表される化合物を通常フェノール性水酸基の変換反応に付すことにより、一般式(1)のYが水素原子ではないシンノリン-5-オール誘導体へ導く事も可能である。例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル等の有機溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在又は非存在下、塩化アセチル、臭化プロパノイル等の酸塩化物を反応させ各種のアシル基を導入したり、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中、t-ブトキシカリウム、水素化ナトリウムあるいはN,N-ジイソプロピルエチルアミンのような塩基存在下ヨウ化メチル、臭化ベンジル等のハロゲン化アルキルを反応させ各種のアルキル基を導入することができる。

## 【0040】

上記の製法により得た反応混合物から目的化合物を単離、精製する際には、定法による溶媒抽出、濃縮、蒸留、再結晶、クロマトグラフィー等を適宜用い得る。

## 【0041】



## 【実施例】

以下実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

本実施例において、ESIとはElectron Spray Ionizationの略であり、分子量測定におけるイオン化法の1つである。

## 【0042】

実施例1 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール合成

調製法を下記の参考例に示す7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オン (306 mg, 1.0 mmol) の酢酸エチル (1 mL) 溶液に臭化銅 (II) (446 mg, 2.0 mmol) を加え8時間加熱還流下反応を行った。反応液に飽和重曹水 (2 mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮した後得られる残渣に酢酸エチル (1 mL) を加え、得られる固体を濾取することで目的物 (17 mg, 5.5%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz FT, TMS, DMSO- $d_6$ )

2.54 (3H, s)、

7.02 (1H, s)、

7.79 (1H, s)、

7.80-7.95 (2H, complex)、

8.52-8.69 (2H, complex)、

11.1 (1H, s)。

MS (ESI)

$m/z$  305 [M+H] $^+$

## 【0043】

実施例2 5-メトキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリンの合成

実施例1で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール (30.4 mg, 0.1 mmol) のアセトン (5 mL)

溶液に、ヨウ化メチル（0.006 mL、0.11 mmol）及び炭酸カリウム（13.8 mg, 0.11 mmol）を加え、室温で終夜反応させた。反応液を減圧濃縮して得られる残渣に蒸留水（1 mL）を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し得られる残渣をHPLCカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）で精製し目的の化合物（5 mg、15%）を白色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>

【0044】

実施例3 5-アセチルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリンの合成

実施例1で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール（60 mg、0.2 mmol）のピリジン（2 mL）溶液に無水酢酸（3 mL）を加え、室温で終夜反応させた。反応液を減圧濃縮し、蒸留水（1 mL）を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し得られる残渣をHPLCカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し目的の化合物（25 mg、36%）を淡黄色固体として得た。

MS (ESI)

m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>

【0045】

実施例4 5-ベンジルオキシ-7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリンの合成

実施例1で得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)シンノリン-5-オール（60 mg、0.2 mmol）のアセトン（5 mL）溶液に臭化ベンジル（0.024 mL）及び炭酸カリウム（28 mg、0.2 mmol）を加え室温で終夜攪拌した。その後3時間加熱還流を行った。反応液に更に臭化ベンジル（0.024 mL）及び炭酸カリウム（28 mg、0.2 mmol）を加え終夜室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、蒸留水（1 mL）を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し得られる残渣をHPLCカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し目的の化合物（8 mg、10%）を得た。

MS (ESI)

m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

【0046】

参考例 7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-シンノリン-5-オンの合成

市販の3'-トリフルオロメチルアセトフェノン（79.6 g, 0.423 mol）のトルエン（423 mL）溶液に、氷冷下過臭化臭化ピリジニウム（135.4 g, 0.423 mol）を加え室温まで昇温しながら5時間懸濁撹拌した。反応液を再び氷冷し、蒸留水400 mLを滴下して反応を停止してから分液操作をした。トルエン層を飽和重曹水400 mLで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した後、減圧蒸留を行い2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン（92.35 g, 81.7%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（200 MHz FT, TMS, CDCl<sub>3</sub>）

4.46（2H, s）、

7.66（1H, br t, J=7.9 Hz）、

7.88（1H, br d, J=7.6 Hz）、

8.19（1H, br d, J=7.5 Hz）、

8.25（1H, br s）。

b. p. 92℃/3 mmHg

【0047】

得られた2-ブロモ-3'-トリフルオロメチルアセトフェノン（63.5 g, 0.238 mol）及び市販の5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン（30 g, 0.238 mol）のクロロホルム（240 mL）溶液に、炭酸カリウム（32.9 g, 0.238 mol）を加え室温で終夜懸濁撹拌した。反応液を濾過し、得られた白色固体を蒸留水（300 mL）に懸濁させ氷冷下濃塩酸（30 mL）を滴下した。酢酸エチル（700 mL）及びエタノール（50 mL）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して得られる有機層を減圧濃縮後

得られる残渣に酢酸エチル (200 mL) を加え室温で4時間懸濁攪拌を行った。結晶を濾取して目的の3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-シクロヘキサ-2-エノン (25.7 g, 34.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz FT, TMS,  $\text{CDCl}_3$ )

1.06 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ )、  
1.98-2.63 (5H, complex)、  
3.77 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ )、  
4.29 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ )、  
7.63 (1H, brt,  $J=7.6\text{ Hz}$ )、  
7.87 (1H, brd,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、  
8.43-8.52 (2H, complex)、  
9.64 (1H, s)。

MS (ESI)

$m/z$  313  $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0048】

得られた3-ヒドロキシ-5-メチル-2-[2-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-シクロヘキサ-2-エノン (438.7 mg, 1.4 mmol) のエタノール (14 mL) 溶液に塩酸ヒドラジン (177 mg, 1.7 mmol) 及びトリエチルアミン (0.49 mL, 3.5 mmol) を加え室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製し7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン (100.9 mg, 23.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz FT, TMS,  $\text{CDCl}_3$ )

1.13 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ )、  
2.00-2.60 (5H, complex)、  
3.27 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ )、  
3.57 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ )、

7.49 (1H, brs)、  
7.54 (1H, brd,  $J=7.9\text{ Hz}$ )、  
7.65 (1H, brd,  $J=7.7\text{ Hz}$ )、  
7.94 (1H, brd,  $J=7.8\text{ Hz}$ )、  
8.08 (1H, brs)

MS (ESI)

$m/z$  309 [M+H]<sup>+</sup>

【0049】

得られた7-メチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-シンノリン-5-オン (136.2 mg, 0.44 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (84 mg, 0.44 mmol) を加え室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製し目的化合物 (89.0 mg, 66.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz FT, TMS, CDCl<sub>3</sub>)

1.28 (3H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ )、  
2.40-2.62 (2H, complex)、  
2.80-2.89 (1H, m)、  
2.90-3.19 (1H, m)、  
3.55-3.70 (1H, m)、  
7.68 (1H, brt,  $J=7.7\text{ Hz}$ )、  
7.74 (1H, brd,  $J=7.7\text{ Hz}$ )、  
8.29 (1H, s)、  
8.34 (1H, brd,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、  
8.44 (1H, brs)

MS (ESI)

$m/z$  307 [M+H]<sup>+</sup>

【0050】

試験例 乳癌細胞MCF-7及びMDA-MB-453を用いた *in vitro*

## roにおける抗腫瘍効果

2000個の乳癌細胞MCF-7、4000個の乳癌細胞MDA-MB-453を10%血清添加のRPMI 1640培地（旭テクノクラス社）を用い96穴プレートに播種した。各細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>/95%Airの条件下で24時間培養後、実施例1～4の化合物を添加し、更に3日間培養した。細胞を0.05%のMethylene Blue溶液で染色し、660nmの吸光度をマイクロプレートリーダー（Benchmark Plus・BIO RAD製）で測定し、下記式により増殖抑制率を求めた。

$$\text{増殖抑制率} = \{1 - (\text{薬剤添加の吸光度} / \text{対照群の吸光度})\} \times 100$$

異なる薬剤濃度における増殖抑制率から、実施例1～4の化合物の50%細胞増殖抑制濃度（IC<sub>50</sub>）を求め、表1に示した。

## 【0051】

表1

	IC <sub>50</sub> (μg/ml)	
	MCF-7	MDA-MB-453
実施例1	0.181	0.551
実施例2	0.158	3.360
実施例3	0.138	0.420
実施例4	0.399	2.600

表1から明らかなように、実施例1～4の化合物は乳癌細胞の増殖を低濃度で抑制し、抗腫瘍効果を有していることが示された。

## 【0052】

## 【発明の効果】

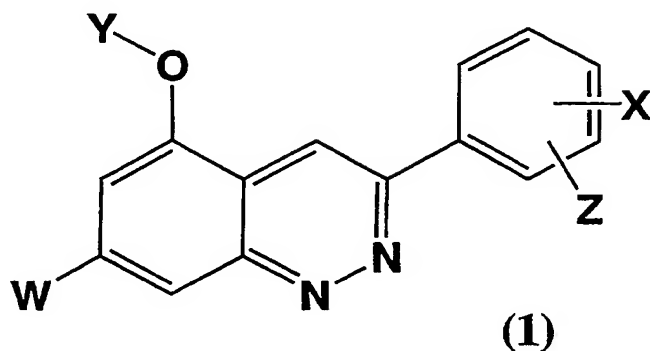
本発明により、腫瘍の予防又は治療に有効に使用し得る新規なシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩、及びシンノリン誘導体又はその生理学的に許容される塩を有効成分とする副作用の少ない抗腫瘍剤が提供される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す化合物が望まれている。

【解決手段】 下記一般式 (1)



[式中、X、Zはそれぞれ独立して低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシルアミノ基、低級アルコキシシル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子又は水素原子を示し、Yはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アシル基又は水素原子を示し、Wは水酸基、低級アルコキシシル基、フェニル基からなる群から選ばれる同一の又は異なった置換基を有していてもよい低級アルキル基、フェニル基、カルボキシシル基、低級アルコキシカルボニル基又は水素原子を示す] で表されるシンノリン-5-オール誘導体、又はその生理学的に許容される塩を提供する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 6 6 0 8 2
受付番号	5 0 3 0 0 9 7 4 4 7 8
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 1 2 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月11日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 3 - 1 6 6 0 8 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 0 8 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区富士見 1 丁目 1 1 番 2 号

氏 名

日本化薬株式会社